



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FINERENONĂ

INDICAȚIE: tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți

Data depunerii dosarului

01.09.2023

Numărul dosarului

27335

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: FINERENONĂ
1.2. DC: Kerendia 10 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: C03DA05
1.4 Data eliberării APP: 16 februarie 2022
1.5. Deținătorul de APP: Bayer AG, Germania
1.6. Tip DCI: DCI nou
1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrație	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 98 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/19.07.2023 publicat în MO nr.1087/04.12.2023

Mărimea ambalajului	Cutie x 98 comprimate filmate
Concentrație	10 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1127,28
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	11,50

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți.*

Doze și mod de administrare

Doze

Doza țintă recomandată este de 20 mg finerenonă o dată pe zi.

Doza maximă recomandată este de 20 mg finerenonă o dată pe zi.

Inițierea tratamentului

Valorile potasiului seric și rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) trebuie determinate pentru a stabili dacă tratamentul cu finerenonă poate fi inițiat și pentru a stabili doza inițială.

Dacă valoarea serică a potasiului este $\leq 4,8$ mmol/l, tratamentul cu finerenonă poate fi inițiat. Pentru monitorizarea potasiului seric, vezi mai jos „Continuarea tratamentului”.

Dacă valoarea serică a potasiului este $> 4,8$ până la 5,0 mmol/l, inițierea tratamentului cu finerenonă poate fi avută în vedere cu monitorizarea suplimentară a potasiului seric în primele 4 săptămâni, în funcție de caracteristicile pacientului și de concentrațiile serice de potasiu.

În cazul în care concentrația serică de potasiu este $> 5,0$ mmol/l, tratamentul cu finerenonă nu trebuie inițiat.

Doza inițială recomandată de finerenonă se bazează pe RFGe și este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Inițierea tratamentului cu finerenonă și doza recomandată

RFGe (ml/min/1,73 m ²)	Doza inițială (o dată pe zi)
≥ 60	20 mg
≥ 25 până la < 60	10 mg
< 25	Nu este recomandat

Continuarea tratamentului

Valorile serice ale potasiului și RFGe trebuie determinate din nou la 4 săptămâni după inițierea sau reînceperea tratamentului cu finerenonă sau după creșterea dozei (vezi tabelul 2 pentru a stabili continuarea tratamentului cu finerenonă și ajustarea dozei).

Ulterior, valoarea serică a potasiului trebuie determinată din nou periodic și la nevoie, în funcție de caracteristicile pacientului și de concentrațiile serice de potasiu.

Tabelul 2: Continuarea tratamentului cu finerenonă și ajustarea dozei

		Doza actuală de finerenonă (o dată pe zi)	
		10 mg	20 mg
Valoarea serică actuală a potasiului (mmol/l)	$\leq 4,8$	Trebuie crescută la 20 mg finerenonă o dată pe zi*	Trebuie menținută doza de 20 mg o dată pe zi
	$> 4,8$ până la 5,5	Trebuie menținută doza de 10 mg o dată pe zi	Trebuie menținută doza de 20 mg o dată pe zi
	$> 5,5$	Administrarea finerenonei trebuie oprită. Trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu 10 mg o dată pe zi atunci când valoarea serică a potasiului este $\leq 5,0$ mmol/l.	Administrarea finerenonei trebuie oprită. Tratamentul trebuie reluat cu 10 mg o dată pe zi atunci când valoarea serică a potasiului este $\leq 5,0$ mmol/l.

* trebuie menținută doza de 10 mg o dată pe zi dacă valoarea RFGe a scăzut cu $> 30\%$ comparativ cu determinarea anterioară

Doză omisă

O doză omisă trebuie luată imediat ce pacientul observă, însă doar în aceeași zi. Pacientul nu trebuie să ia 2 doze pentru a compensa o doză omisă.



Categorii speciale de pacienți

Vârștnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Inițierea tratamentului

La pacienții cu valoarea RFG < 25 ml/min/1,73 m², tratamentul cu finerenonă nu trebuie inițiat din cauza datelor clinice limitate.

Continuarea tratamentului

La pacienții cu valoarea RFG ≥ 15 ml/min/1,73 m², tratamentul cu finerenonă poate fi continuat cu ajustarea dozei în funcție de valoarea serică a potasiului. Valoarea RFG trebuie determinată la 4 săptămâni după inițiere, pentru a stabili dacă doza inițială poate fi crescută până la doza zilnică recomandată de 20 mg (vezi „Doze, Continuarea tratamentului” și tabelul 2).

Datorită datelor clinice limitate, tratamentul cu finerenonă trebuie oprit la pacienții a căror boală renală a evoluat până la stadiul final (RFG < 15 ml/min/1,73 m²).

Insuficiență hepatică

Pacienți cu:

- insuficiență hepatică severă: administrarea finerenonei nu trebuie inițiată. Nu sunt disponibile date.
- insuficiență hepatică moderată: nu este necesară ajustarea dozei inițiale. Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrației serice de potasiu, iar monitorizarea trebuie adaptată în funcție de caracteristicile pacientului.
- insuficiență hepatică ușoară: nu este necesară ajustarea dozei inițiale.

Mod de administrare

Administrare orală

Comprimetele pot fi administrate cu un pahar cu apă, cu sau fără alimente. Comprimetele nu trebuie administrate cu grapefruit sau suc de grapefruit.

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatele Kerendia pot fi zdrobite sau amestecate cu apă sau alimente moi, de exemplu: piure de mere, imediat înainte de administrarea orală.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, SC BAYER SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Finerenonă și DC Kerendia 10 mg și 20 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

Boala cronică de rinichi (CKD) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Fiziopatologia care stă la baza CKD în diabetul zaharat de tip 2 (T2D) este complexă și există mai mulți factori implicați în progresia CKD și a morbidității asociate acesteia. Modelele contemporane de CKD în T2D au la bază factori hemodinamici, metabolici, inflamatori și fibrotici, ca factori fiziopatologici interdependenți ai progresiei CKD.

Boala cronică de rinichi (CKD) este definită ca prezența unei leziuni renale sau a unei rate estimate de filtrare glomerulară (eGFR) mai mică de 60 ml/min/1,73 m², care persistă timp de 3 luni sau mai mult, indiferent de cauză. Este o stare de pierdere progresivă a funcției renale care are ca rezultat necesitatea terapiei de substituție renală (dializă sau transplant).

Leziunile renale se referă la anomalii patologice sugerate fie de investigații imagistice sau de biopsie renală, anomalii în sedimentul urinar sau rate crescute de excreție urinară a albuminei. KDIGO CKD 2012 clasifică CKD în 6 categorii, pe baza ratei de filtrare glomerulară (G1 la G5 cu G3 divizat în 3a și 3b). De asemenea, include stadializarea bazată pe trei niveluri de albuminurie (A1, A2 și A3), fiecare categorie de CKD fiind subîmpărțită în funcție de raportul albumină-creatinină urinară exprimat în (mg/g) sau (mg/mmol), determinat în prima probă de urină prelevată dimineața.

Cele 6 categorii sunt următoarele:

G1: eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²

G2: eGFR cuprinsă între 60 și 89 ml/min/1,73 m²

G3a: eGFR cuprinsă între 45 și 59 ml/min/1,73 m²

G3b: eGFR cuprinsă între 30 și 44 ml/min/1,73 m²

G4: eGFR cuprinsă între 15 și 29 ml/min/1,73 m²

G5: eGFR < 15 ml/min/1,73 m² și tratament prin dializă.

Cele trei niveluri de albuminurie includ un raport albumină-creatinină (UACR):

A1: UACR < 30 mg/g (< 3,4 mg/mmol)

A2: UACR cuprins între 30 și 299 mg/g (între 3,4 și 34 mg/mmol)

A3: UACR > 300 mg/g (> 34 mg/mmol).

Clasificarea îmbunătățită a CKD a fost benefică în identificarea indicațiilor prognostice legate de scăderea funcției renale și creșterea albuminuriei. Cu toate acestea, un dezavantaj al utilizării sistemelor de clasificare este posibilul supradiagnostic al CKD, în special la vârstnici.

Diagnosticul, stratificarea riscului și monitorizarea CKD se bazează pe evaluări ale leziunilor renale, folosind excreția urinară de albumină și funcția rinichilor și estimări ale eGFR. Creșterea albuminuriei și scăderea eGFR sunt predictorii independenți robusți și aditivi ai riscului crescut de evenimente cardiovasculare (CV), mortalitate și progresie accelerată a bolii renale. Screening-ul pe scară largă și utilizarea acestor măsuri simple de laborator, în conformitate cu recomandările ghidurilor clinice, au facilitat recunoașterea mai timpurie a insuficienței renale cronice (IRC) și a constituit baza stadializării clinice pentru stratificarea riscului. Cu toate acestea, CKD în T2D rămâne subdiagnosticată și adevărata scală a poverii bolii este probabil subestimată.



Persoanele cu T2D prezintă un risc crescut de boală CV prematură, iar la cei care dezvoltă CKD, acest risc este în continuare exacerbă. Există o creștere de 3 până la 6 ori a riscului de mortalitate CV și, respectiv, evenimente la pacienții cu T2D și CKD, comparativ cu cei cu T2D.

Deși adesea insidioasă și asimptomatică, manifestându-se cu simptome vagi nespecifice în stadiile timpurii, CKD mai avansată este asociată cu deteriorarea funcției fizice și a calității vieții. Debutul bolii renale în stadiul terminal este asociat cu o povară individuală și socioeconomică majoră și necesită terapie de substituție renală cu dializă cronică sau transplant de rinichi pentru a gestiona insuficiența renală. Dializa cronică este asociată cu morbiditate și mortalitate considerabilă și deși pacienții cu transplant de rinichi au un prognostic îmbunătățit, există adesea un timp prelungit până la realizarea transplantului.

Epidemiologie

CKD și T2D reprezintă fiecare în mod independent preocupări majore de sănătate la nivel mondial. În 2017, aproximativ 451 milioane de pacienți din întreaga lume au fost diagnosticați cu T2D, iar acest număr este de așteptat să crească la 693 milioane până la 2045. Se estimează că 20 până la 40% dintre pacienții cu T2D dezvoltă CKD, care se caracterizează prin deteriorarea și pierderea ireversibilă a funcției rinichilor conducând în cele din urmă la insuficiența renală. T2D este principala cauză a insuficienței renale în țările dezvoltate. Se estimează că ratele mondiale ale bolii renale în stadiul terminal vor crește în paralel cu creșterea substanțială a prevalenței T2D. Insuficiența renală cronică (IRC) este, de asemenea, asociată cu riscuri crescute de mortalitate și morbiditate CV, precum și deteriorarea calității vieții.

Management și tratament

Alături de intervențiile dietetice și ale stilului de viață, strategiile farmacologice actuale pentru prevenirea și tratamentul CKD la pacienții cu T2D includ optimizarea controlului glicemic, a tensiunii arteriale și a nivelului lipidelor serice. Inhibarea sistemului renină-angiotensină (RAS) folosind un IECA sau un ARB II constituie standardul actual de îngrijire conform la KDIGO 2020, ADA 2019 și ghidurilor comune ESC/EASD 2019.

În studiile controlate cu placebo la pacienții cu IRC precoce (respectiv albuminurie crescută la momentul inițial), s-a constatat că IECA reduce semnificativ riscul de mortalitate de orice cauză și al morbidității CV; cu toate acestea, pacienții nu au fost investigați prospectiv în stadiile mai avansate ale CKD. La pacienții cu T2D și CKD și albuminurie foarte mare (UACR \geq 300 mg/g), losartan a redus incidența bolii renale în stadiul terminal și o dublare a creatininei serice în comparație cu placebo, dar nu a avut niciun efect asupra mortalității și morbidității CV. De asemenea, s-a demonstrat că irbesartan este eficient în întârzierea progresiei bolii renale, dar nu au fost observate diferențe semnificative în ratele de morbiditate sau mortalitate CV comparativ cu placebo.

Studii clinice recente cu inhibitori ai SGLT2 au arătat un beneficiu asupra rezultatelor cardio-renale la pacienții cu sau fără T2D și CKD, cu UACR $>$ 300 mg/g sau $>$ 200 mg/g în studiile CREDENCE și DAPA-CKD. Conform actualizărilor

recente din KDIGO 2020, ADA și ghidurile comune ESC/EASD din 2019, utilizarea inhibitorilor SGLT2 este recomandată pentru pacienții cu T2D și CKD.

În ciuda tratamentului cu IECA sau ARB II și utilizării concomitente de inhibitori ai SGLT-2, rămâne un nivel ridicat de risc rezidual de evenimente cardio-renale, de două ori mai mare decât cel normal, observat odată cu scăderea funcției renale la înaintarea în vârstă. Prin urmare, rămâne nevoia de terapii eficiente suplimentare pentru a aborda mecanismele complexe multifactoriale ale bolii de bază, inclusiv inflamația și fibroza din CKD în cazul creșterii globale a populației cu T2D.

Eficacitate și siguranță clinică – Studiile clinice FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD

Studiile FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD au investigat efectul finerenonei comparativ cu placebo asupra rezultatelor renale și cardiovasculare (CV) la pacienți adulți CDK și T2D.

Pacienților era necesar să li se asigure asistență medicală standard, incluzând o doză marcată maximă tolerată de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau de blocant al receptorilor de angiotensină (ARB II). Pacienții cu diagnostic de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă și clasa II-IV, conform clasificării New York Heart Association, au fost excluși din cauza recomandării clasa 1A pentru tratament cu ARM (antagonist al receptorilor mineralocorticoizi).

În cadrul studiului **FIDELIO-DKD**, pacienții au fost eligibili pe baza **albuminuriei persistente (> 30 mg/g până la 5000 mg/g), a unei valori RFG_e de 25 până la 75 ml/min/1,73 m² și a valorii potasiului seric ≤ 4,8 mmol/l la selecție.**

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de o valoare compusă constând din timpul până la prima apariție a insuficienței renale (definită ca dializă pe termen lung, sau transplant renal, sau o scădere susținută a RFG_e până la < 15 ml/min/1,73 m² pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni), o scădere susținută a valorii RFG_e de 40% sau mai mult comparativ cu valoarea inițială pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni, sau deces de cauză renală. Principalul criteriu final secundar de evaluare a fost reprezentat de o valoare compusă constând din timpul până la prima apariție a decesului de cauză CV, infarctului miocardic (IM) neletal, accidentului vascular cerebral neletal, sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă.

Un număr de 5674 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie finerenonă (N = 2833), fie placebo (N = 2841) și au fost incluși în analize. **Durata medie a monitorizării a fost de 2,6 ani.** Doza de finerenonă sau placebo a putut fi ajustată între 10 mg și 20 mg o dată pe zi pe parcursul studiului, în principal în funcție de concentrația serică de potasiu. **În luna 24, dintre subiecții cărora li s-a administrat finerenonă: la 67% li s-au administrat 20 mg o dată pe zi, la 30% 10 mg o dată pe zi și 3% au întrerupt tratamentul.**

După finalul studiului, s-a obținut statusul vital pentru 99,7% dintre pacienți. Populația studiului a constat din 63% persoane de rasă albă, 25% persoane de rasă asiatică și 5% persoane de rasă neagră. Vârsta medie la înrolare a

fost 66 ani și 70% dintre pacienți erau de sex masculin. La momentul inițial, valoarea RFG_e medie a fost 44,3 ml/min/1,73 m², 55% dintre pacienți având valoarea RFG_e < 45 ml/min/1,73 m², UACR mediană a fost 852 mg/g, iar HbA_{1c} a fost 7,7%, 46% prezentau antecedente de boală CV aterosclerotică, 30% antecedente de boală arterială coronariană, 8% antecedente de insuficiență cardiacă, iar tensiunea arterială medie a fost 138/76 mmHg. Durata medie a T2D la momentul inițial a fost 16,6 ani și au fost raportate antecedente de retinopatie diabetică și neuropatie diabetică la 47%, respectiv 26% dintre pacienți. La momentul inițial, aproape toți pacienții urmau tratament cu IECA (34%) sau ARB II (66%) și 97% dintre pacienți utilizau unul sau mai multe medicamente antidiabetice (insulină [64%], biguanide [44%], agoniști ai receptorilor peptidei-1 de tip glucagon [GLP-1] [7%], inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză [SGLT2] [5%]). Celelalte medicamente mai frecvente utilizate la momentul inițial erau statinele (74%) și blocantele canalelor de calciu (63%).

O diferență semnificativă statistic în favoarea finerenonei a fost demonstrată pentru criteriului final principal compus de evaluare și criteriul final secundar compus (vezi figura 1/tabelul 3 de mai jos). Efectul tratamentului pentru criteriile finale de evaluare principale și secundare cheie a fost în general consecvent în subgrupurile de tratament, incluzând regiunea, RFG_e, UACR, tensiunea arterială (TAS) sistolică și HbA_{1c} la momentul inițial.

În cadrul **studiului FIGARO-DKD**, pacienții au fost eligibili pe baza dovezilor de **albuminurie persistentă cu UACR > 30 mg/g până la 300 mg/g și a unei valori RFG_e de 25 până la 90 ml/min/1,73 m², sau cu UACR > 300 mg/g și o valoare RFG_e > 60 ml/min/1,73 m² la selecție. Era obligatoriu ca pacienții să aibă o valoare a potasiului seric ≤ 4,8 mmol/l la selecție.**

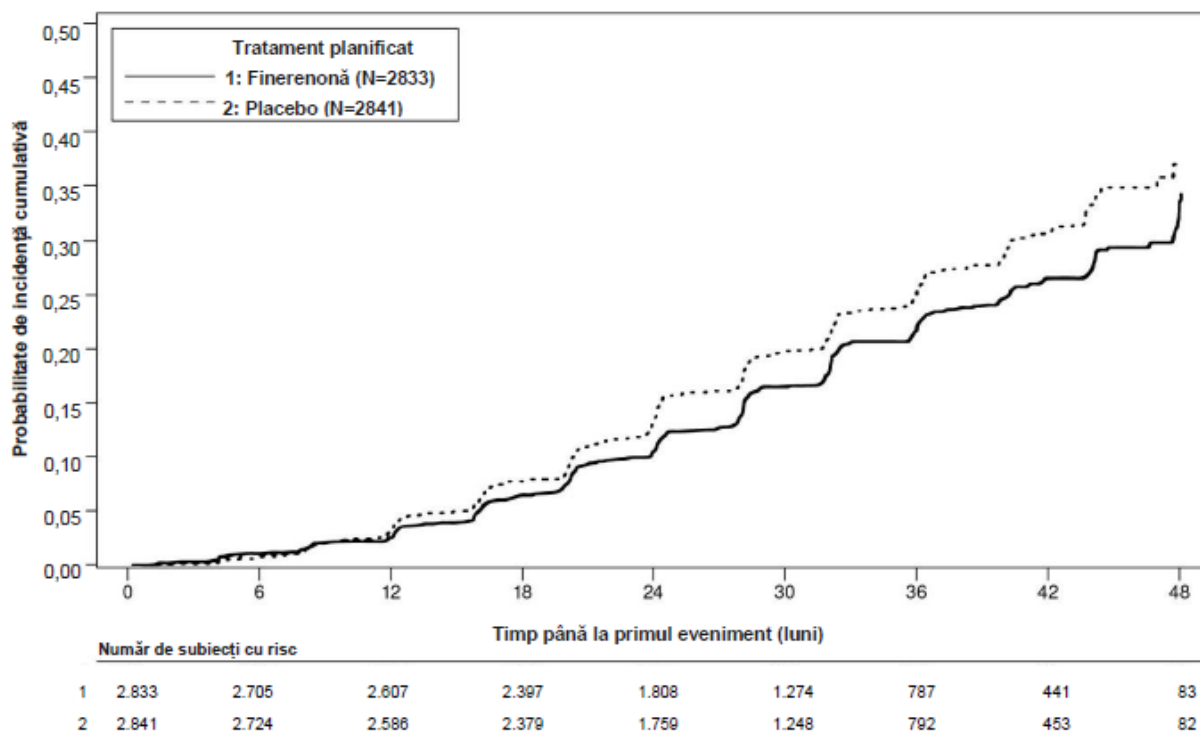
Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de o valoare compusă constând din timpul până la prima apariție a decesului de etiologie CV, a infarctului miocardic (IM) neletal, a accidentului vascular cerebral neletal sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă. Criteriul final secundar de evaluare a fost o valoare compusă constând din timpul până la apariția insuficienței renale, o scădere susținută a valorii RFG_e de 40% sau mai mult comparativ cu valoarea inițială pe parcursul a cel puțin 4 săptămâni sau deces de etiologie renală.

Un număr de 7352 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie finerenonă (N = 3686), fie placebo (N = 3666) și au fost incluși în analize. **Durata mediană a monitorizării a fost de 3,4 ani.** Doza de finerenonă sau placebo a putut fi ajustată între 10 mg și 20 mg o dată pe zi pe parcursul studiului, în principal în funcție de concentrația serică de potasiu. **În luna 24, dintre subiecții cărora li s-a administrat finerenonă: la 82% li s-a administrat 20 mg o dată pe zi, la 15% 10 mg o dată pe zi și 3% au întrerupt tratamentul.** După finalul studiului, s-a obținut statusul vital pentru 99,8% dintre pacienți. Populația studiului a constat din 72% persoane de rasă albă, 20% persoane de rasă asiatică și 4% persoane de rasă neagră. Vârsta medie la înrolare a fost 64 ani și 69% dintre pacienți erau de sex masculin. **La momentul inițial, valoarea RFG_e medie a fost 67,8 ml/min/1,73 m², 62% dintre pacienți având valoarea RFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m², UACR mediană a fost 308 mg/g, iar HbA_{1c} a fost 7,7%, 45% dintre pacienți prezentau antecedente de boală CV aterosclerotică, 8% antecedente de insuficiență cardiacă, iar tensiunea**

arterială medie era 136/77 mmHg. Durata medie a T2D la momentul inițial a fost 14,5 ani și au fost raportate antecedente de retinopatie diabetică și neuropatie diabetică la 31%, respectiv 28% dintre pacienți. La momentul inițial, aproape toți pacienții urmau tratament cu IECA (43%) sau BRA (57%) și 98% dintre pacienți utilizau unul sau mai multe medicamente antidiabetice (insulină [54%], biguanide [69%], agoniști ai receptorilor peptidei-1 de tip glucagon [GLP-1] [7%], inhibitori ai cotransportorului 2 de sodiu-glucoză [SGLT2] [8%]). Celelalte medicamente mai frecvente utilizate la momentul inițial erau statinele (71%).

O diferență semnificativă statistic în favoarea finerenonei a fost demonstrată pentru criteriul final principal compus de evaluare CV (vezi figura 2/tabelul 4 de mai jos). Efectul tratamentului pentru criteriul final principal de evaluare renal a fost consecvent în subgrupurile de RFGe inițial, dar pentru subgrupul de pacienți cu UACR < 300 mg/g RR a fost 1,16 (95% ÎI 0,91; 1,47) și pentru subgrupul de pacienți cu UACR ≥ 300 mg/g RR a fost 0,74 (95% ÎI 0,62; 0,90). Suplimentar, rezultatele obținute pentru criteriile finale secundare de evaluare specificate în prealabil, sunt incluse în tabelul 4.

Figura 1: Timp până la prima apariție a insuficienței renale, scăderii susținute a RFGe ≥40% față de momentul inițial sau deces de cauză renală în studiul FIDELIO-DKD



Tabelul 3: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare, de durată de timp până la eveniment (și componentele individuale ale acestora) în studiul de fază III FIDELIO-DKD

	Kerendia* (N = 2833)		Placebo (N = 2841)		Efectul tratamentului
	N (%)	Eveniment-e/100 pacienți-ani	N (%)	Eveniment-e/100 pacienți-ani	RR (ÎI 95%)
Criteriul final principal de evaluare compus renal și componentele acestuia					
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFG _e ≥ 40% sau deces de cauză renală	504 (17,8)	7,59	600 (21,1)	9,08	0,82 (0,73; 0,93) p = 0,0014
Insuficiență renală	208 (7,3)	2,99	235 (8,3)	3,39	0,87 (0,72; 1,05)
Scădere susținută a RFG _e ≥ 40%	479 (16,9)	7,21	577 (20,3)	8,73	0,81 (0,72; 0,92)
Deces de cauză renală	2 (< 0,1)	-	2 (< 0,1)	-	-
Criteriul final secundar cheie de evaluare compus CV și componentele acestuia					
Compus constând din decesul de cauză CV, IM neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă	367 (13,0)	5,11	420 (14,8)	5,92	0,86 (0,75; 0,99) p = 0,0339
Deces de cauză CV	128 (4,5)	1,69	150 (5,3)	1,99	0,86 (0,68; 1,08)
IM neletal	70 (2,5)	0,94	87 (3,1)	1,17	0,80 (0,58; 1,09)
Accident vascular cerebral neletal	90 (3,2)	1,21	87 (3,1)	1,18	1,03 (0,76; 1,38)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	139 (4,9)	1,89	162 (5,7)	2,21	0,86 (0,68; 1,08)
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității					
Mortalitate de orice cauză	219 (7,7)	2,90	244 (8,6)	3,23	0,90 (0,75; 1,07)**
Spitalizare de orice cauză	1.263 (44,6)	22,56	1.321 (46,5)	23,87	0,95 (0,88; 1,02)**
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFG _e ≥ 57% sau deces de cauză renală	252 (8,9)	3,64	326 (11,5)	4,74	0,76 (0,65; 0,90)**

* Tratament cu 10 sau 20 mg o dată pe zi în plus față de dozele maxime tolerate aprobate de IECA sau BRA.

** p = ne semnificativ statistic după ajustarea pentru multiplicitate

ÎI: Interval de încredere

HR: Raport de risc

NS: Ne semnificativ

Tabelul 4: Analiza criteriilor finale principale și secundare de evaluare, de durată de timp până la eveniment (și componentele individuale ale acestora) în studiul de fază III FIGARO-DKD

	Kerendia* (N = 3 686)		Placebo (N = 3 666)		Efectul tratamentului
	N (%)	Evenimente/100 pacienți-ani	N (%)	Evenimente/100 pacienți-ani	HR (II 95%)
Criteriul final principal de evaluare compus CV și componentele acestuia					
Compus constând din decesul de cauză CV, IM neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă	458 (12,4)	3,87	519 (14,2)	4,45	0,87 (0,76; 0,98) p = 0,0264
Deces de cauză CV	194 (5,3)	1,56	214 (5,8)	1,74	0,90 (0,74; 1,09)
IM neletal	103 (2,8)	0,85	102 (2,8)	0,85	0,99 (0,76; 1,31)
Accident vascular cerebral neletal	108 (2,9)	0,89	111 (3,0)	0,92	0,97 (0,74; 1,26)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	117 (3,2)	0,96	163 (4,4)	1,36	0,71 (0,56; 0,90)
Criteriul final secundar de evaluare compus renal și componentele acestuia					
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFGe \geq 40% sau deces de cauză renală	350 (9,5)	3,15	395 (10,8)	3,58	0,87 (0,76; 1,01) p = 0,0689 **
Insuficiență renală	46 (1,2)	0,40	62 (1,7)	0,54	0,72 (0,49; 1,05)
Scădere susținută a RFGe \geq 40%	338 (9,2)	3,04	385 (10,5)	3,49	0,87 (0,75; > 1,00)
Deces de cauză renală	0	-	2 (< 0,1)	-	-
Criterii finale secundare de evaluare a eficacității					
Mortalitate de orice cauză	333 (9,0)	2,68	370 (10,1)	3,01	0,89 (0,77; 1,04)**
Spitalizare de orice cauză	1 573 (42,7)	16,91	1 605 (43,8)	17,52	0,97 (0,90; 1,04)**
Compus constând din insuficiență renală, scădere susținută a RFGe \geq 57% sau deces de cauză renală	108 (2,9)	0,95	139 (3,8)	1,23	0,77 (0,60; 0,99)**

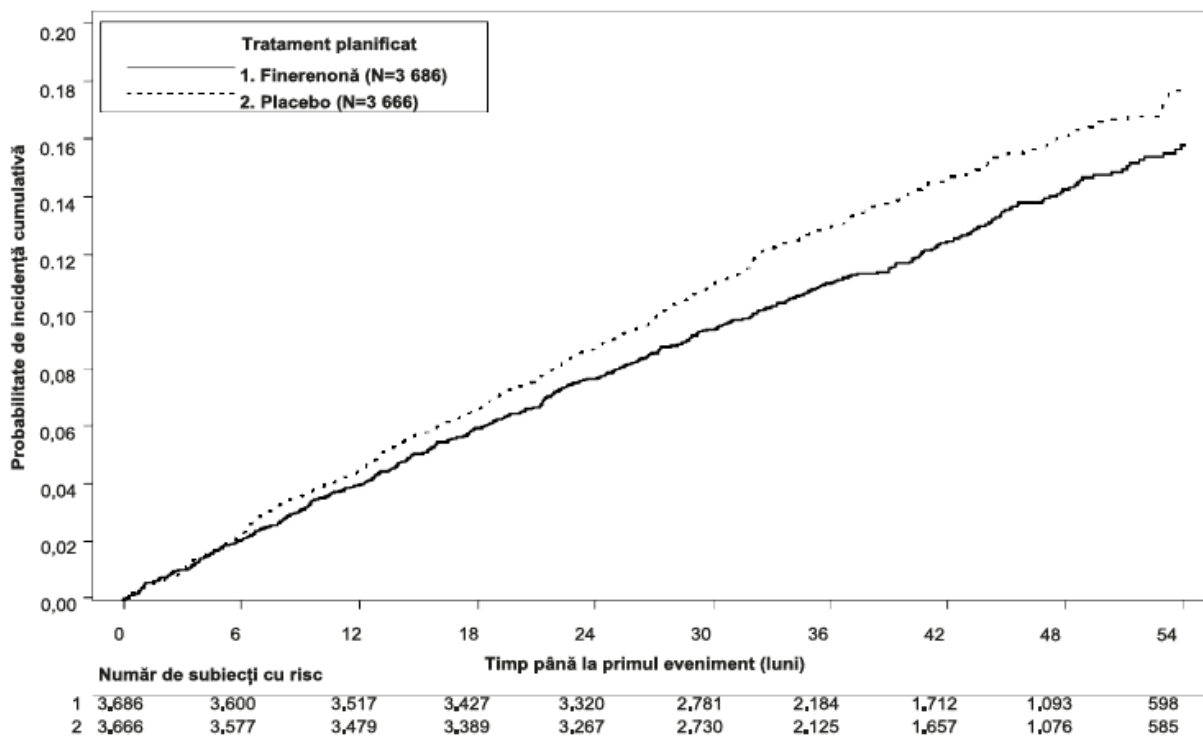
* Tratament cu 10 sau 20 mg o dată pe zi în plus față de dozele marcate maxime tolerate aprobate de IECA sau BRA.

** nesemnificativ statistic după ajustarea pentru multiplicitate

II: Interval de încredere

HR: Raport de risc

Figura 2: Timp până la prima apariție a decesului CV, infarctului miocardic neletal, accidentului vascular cerebral neletal sau spitalizării pentru insuficiență cardiacă în studiul FIGARO-DKD



Toleranță

Populația pentru care a fost analizată siguranța Finerenonei din studiul **FIDELIO DKD** a inclus 2827 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin o doză de finerenonă și 2831 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin o doză de placebo.

Principalele reacții adverse (EA) raportate de pacienții tratați cu finerenonă au fost hiperkaliemia (15,8% dintre pacienții din grupul cu finerenonă față de 7,8% dintre pacienții din grupul placebo). EA legate de tratament au fost raportate la 22,9% dintre pacienții din grupul cu finerenonă față de 15,9% dintre pacienții din grupul placebo; majoritatea efectelor adverse legate de tratament au fost hiperkaliemia (10,1% față de 4%).

Au fost înregistrate 219 decese în grupul cu finerenonă (7,7% dintre pacienți) față de 249 în grupul placebo (8,8% dintre pacienți). Pentru 4,5% dintre pacienții din grupul cu finerenonă și 5,3% dintre pacienții din grupul placebo cauzele au fost în principal cardiovasculare, decesele din cauze renale au reprezentat mai puțin de 0,1% din cazuri în ambele grupuri, iar decesele din cauze non-cardiovasculare și non-renale au reprezentat 3,1% din cazuri în grupul cu finerenonă și 3,2% din cazuri în grupul placebo.

Analiza profilului de siguranță din studiul **FIGARO-DKD** a inclus 3683 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin 1 doză de finerenonă și 3658 de pacienți cărora li s-au administrat cel puțin 1 doză de placebo.

Procentul de pacienți care au raportat cel puțin un EA în timpul studiului a fost comparabil între cele două grupuri (finerenonă: n=3210 sau 87,2%, placebo: n=3182 sau 87,0%).

Procentul de pacienți care au raportat cel puțin un EA în timpul tratamentului considerat a fi legat de tratamentul din studiu a fost mai mare în grupul cu finerenonă (n=560; 15,2%) decât în grupul placebo (n=413; 11,3%), această diferență s-a datorat în principal unei incidențe mai mari a hiperkaliemiei în grupul cu finerenonă considerată a fi legată de tratament. Incidența reacțiilor adverse care au dus la întreruperea tratamentului a fost comparabilă între cele două grupuri (5,6% față de 5,0%).

Incidența reacțiilor adverse grave înregistrate în timpul studiului a fost de 36,7% (n=1353) în grupul cu finerenonă față de 38,4% (n=1405) în grupul placebo. Au existat 157 (4,3%) decese în grupul cu finerenonă față de 186 (5,1%) în grupul placebo. Procentul de pacienți care au raportat un EA grav care a dus la întreruperea tratamentului din studiu a fost comparabil între cele două grupuri (6,2% față de 5,7%). Hiperkaliemia a fost mai frecventă în grupul cu finerenonă decât în grupul placebo (10,8% față de 5,3%). Hiperkaliemia raportată în timpul tratamentului a pus viața în pericol la 1 pacient din grupul cu finerenonă și 2 pacienți din grupul placebo, niciunul dintre acestea nu a fost fatal. Un pacient din grupul placebo a decedat datorită hiperkaliemiei după oprirea tratamentului din studiu.

Scăderile ratei de filtrare glomerulară au fost mai frecvente în grupul cu finerenonă decât în grupul placebo (4,6% față de 3,9%), dar incidența insuficienței renale acute a fost comparabilă între cele două grupuri (2,5% față de 2,7%). Hiperuricemia a fost observată la 167 de pacienți (4,5%) din grupul cu finerenonă și la 104 pacienți (2,8%) din grupul placebo. Toate aceste reacții adverse nu au fost grave și niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului din studiu.

Incidența evenimentelor adverse legate de tratament (EI) de tip gută a fost comparabilă în cele două grupuri (2,8% față de 2,5%), precum și EA de tip nefrolitiază (1,4% față de 1,5%). EA considerate legate de tratament au fost raportate la 560 (15,2%) pacienți din grupul cu finerenonă și la 413 (11,3%) pacienți din grupul placebo. Cele mai frecvente reacții adverse considerate legate de tratament au fost hiperkaliemia (5,7% față de 2,7%) și hipotensiunea arterială (1,4%, față de 0,3%). Majoritatea acestor reacții adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată.

În ambele grupuri, cele mai frecvente reacții adverse grave au fost pneumonia (2,0% față de 3,1%), celulita (1,1% față de 0,8%) și leziunea renală acută (1,0% față de 1,3%). Hiperkaliemie gravă a fost raportată la 23 (0,6%) pacienți din grupul cu finerenonă și la 4 (0,1%) pacienți din grupul placebo. Aceste reacții adverse grave au fost considerate legate de tratamentul din studiu la 1,0% dintre pacienții din grupul cu finerenonă și 0,7% dintre pacienții din grupul placebo. Aceste reacții adverse grave au dus la întreruperea tratamentului de studiu la 70 (1,9%) pacienți din grupul cu finerenonă și la 76 (2,1%) pacienți din grupul placebo.

Un număr de 332 (9,0%) pacienți din grupul cu finerenonă și 369 (10,1%) pacienți din grupul placebo au decedat. Aproximativ 5% dintre decesele din fiecare grup au fost de origine cardiovasculară, nu au existat decese de origine renală în grupul cu finerenonă și s-au înregistrat două în grupul placebo (< 0,1%). Decesele din cauze non-

cardiovasculare și non-renale (respectiv n=139; 3,8% și n=154; 4,2%) au fost asociate infecțiilor (1,7% față de 1,6%) și tumorilor (1,4% față de 2%).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 19 octombrie 2022, ca urmare a evaluării medicamentului KERENDIA 10 mg și 20 mg pentru **tratatamentul bolii cronice de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociate diabetului de tip 2 la adulți**, a acordat un **beneficiu moderat** acestei tehnologii medicale.

Luând în considerare:

- superioritatea demonstrată a medicamentului KERENDIA (finerenonă) în comparație cu placebo, în combinație cu tratamentul standard optimizat cu inhibitor ECA sau ARB II, asupra obiectivului principal compozit relevant din punct de vedere clinic, inclusiv insuficiența renală în stadiu terminal, reducerea de durată a ratei de filtrare glomerulară estimată $\geq 40\%$ față de valoarea sa inițială menținută cel puțin 4 săptămâni, sau decese de cauză renală;
- un efect modest asupra acestui criteriu compozit (HR = 0,82 (95% CI [0,73;0,93] p=0,0014), determinat doar de rezultatele privind reducerea eGFR $\geq 40\%$, fără demonstrarea altor obiective relevante clinic, cum ar fi ca insuficiența renală în stadiul terminal și decese de cauză renală;
- o comparație acceptabilă versus placebo, având în vedere dezvoltarea concomitentă a medicamentului KERENDIA (finerenonă) comparativ cu gliflozinele;
- un profil de siguranță marcat de un risc de hiperkaliemie, care poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a medicamentelor susceptibile de a crește nivelul de potasiu seric, de exemplu un inhibitor al ECA sau ARB II, ceea ce duce la o monitorizare mai frecventă a potasiului seric la anumite categorii de pacienți, în special pacienți cu insuficiență renală;
- absența unor rezultate solide referitoare la calitatea vieții,

Comisia de Transparență consideră că KERENDIA (finerenona) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului terapeutic (ASMR IV) în strategia de tratament a bolii cronice de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2, excluzând gliflozinele.

Locul în strategia terapeutică:

Luând în considerare datele clinice disponibile, pe baza studiului clinic **FIDELIO-DKD**, care a evaluat eficacitatea finerenonei doar în asociere cu un tratament standard optimizat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) sau un antagonist al receptorilor angiotensinei 2 (ARB II), **KERENDIA (finerenona) reprezintă un tratament adăugat pentru boala cronică de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociată diabetului**

zaharat de tip 2, în completarea tratamentului standard optimizat cu inhibitor ECA (IECA) sau un antagonist al receptorilor angiotensinei 2 (ARB II). Beneficiul clinic al utilizării sale ca monoterapie nu a fost demonstrat.

Tratamentul cu KERENDIA (finerenonă) va fi inițiat după prescrierea unei doze zilnice maxime tolerate, stabilite cu un inhibitor ECA sau un ARB II timp de cel puțin 4 săptămâni.

Având în vedere absența datelor comparative față de un inhibitor SGLT2 (gliflozine) și numărul mic (mai puțin de 5%) de pacienți incluși în studiul de fază III tratați cu un inhibitor SGLT2, finerenona nu poate fi poziționată în raport cu inhibitorii SGLT2 în boala cronică de rinichi (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2; **Deoarece beneficiul clinic al asocierii de finerenonă + tratament standard optimizat cu inhibitor ECA sau sartani + gliflozin nu a fost stabilit, inițierea terapiei triple în boala cronică de rinichi nu este recomandată.**

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 20 septembrie 2023, ca urmare a evaluării medicamentului KERENDIA 10 mg și 20 mg pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) asociate diabetului de tip 2 la adulți**, a acordat un **beneficiu scăzut** acestei tehnologii medicale.

Luând în considerare:

- superioritatea demonstrată a medicamentului KERENDIA (finerenonă) în comparație cu placebo, în combinație cu tratamentul standard optimizat cu inhibitor ECA sau ARB II, asupra obiectivului primar compus, inclusiv deces cardiovascular, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal, sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cu 458 de pacienți incluși în grupul cu finerenonă (12,4%) față de 519 pacienți din grupul placebo (14,2%), HR=0,87; 95% CI [0,76;0,98]; p=0,0264;
- un efect determinat de reducere a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă, HR=0,71; 95% CI [0,56;0,90], p<0,0043;
- interesul acestor rezultate pentru o populație de pacienți diabetici cu boală renală cronică în stadiul 1 sau 2 și albuminurie, insuficiența cardiacă fiind unul dintre factorii de risc pentru agravarea bolii renale cronice;
- însă absența demonstrării unui beneficiu în ceea ce privește primul obiectiv secundar ierarhic, reprezentat de un criteriu renal compozit incluzând insuficiența renală în stadiul terminal, reducerea durabilă a ratei de filtrare glomerulară estimată > 40% față de valoarea sa inițială sau decesul de origine renală;
- o comparație acceptabilă versus placebo, având în vedere dezvoltarea concomitentă a medicamentului KERENDIA (finerenonă) comparativ cu gliflozinele;
- un profil de siguranță marcat de un risc de hiperkaliemie, care poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a medicamentelor susceptibile de a crește nivelul de potasiu seric, de exemplu un inhibitor al ECA sau ARB II, ceea ce duce la o monitorizare mai frecventă a potasiului seric la anumite categorii de pacienți, în special pacienți cu insuficiență renală;
- absența unor rezultate solide referitoare la calitatea vieții,



Comisia consideră că KERENDIA (finerenonă) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică pentru stadiile 1 și 2 ale bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul de tip 2, excluzând gliflozinele.

Locul în strategia terapeutică:

Luând în considerare datele clinice disponibile, pe baza studiului clinic **FIGARO-DKD**, care a evaluat eficacitatea finerenonei în asociere cu tratamentul standard optimizat cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) sau un antagonist al receptorului angiotensinei 2 (ARB II), **KERENDIA (finerenona) reprezintă un tratament adăugat pentru boala cronică de rinichi (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) asociată diabetului de tip 2, în completarea tratamentului standard optimizat cu un inhibitor ECA (inhibitor ECA) sau antagonist al receptorilor angiotensinei 2 (ARB II). Beneficiul clinic al utilizării sale ca monoterapie nu a fost demonstrat.**

Tratamentul cu KERENDIA (finerenonă) va fi inițiat după prescrierea unei doze zilnice maxime tolerate, stabilite cu un inhibitor ECA sau un ARB II timp de cel puțin 4 săptămâni.

Având în vedere absența datelor comparative față de un inhibitor de SGLT2 (gliflozine), finerenona nu poate fi poziționată în raport cu inhibitorii de SGLT2 în boala renală cronică (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) la pacienții cu diabet de tip 2. **Datorită numărului mic (aproximativ 8,5%) de pacienți incluși în studiul de fază III tratați cu un inhibitor SGLT2, beneficiul clinic al asocierii de finerenonă + tratament standard optimizat cu inhibitor ECA sau sartani + gliflozin nu a fost stabilit, inițierea terapiei triple în boala cronică de rinichi nu este recomandată.**

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 23 martie 2023 recomandă KERENDIA ca opțiune pentru tratamentul bolii renale cronice în stadiul 3 și 4 (cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți, numai dacă sunt îndeplinite următoarele cerințe:

- reprezintă o terapie adițională pentru terapia standard optimizată; aceasta ar trebui să includă, cu excepția cazului în care sunt inadecvate, cele mai mari doze autorizate tolerate de:

- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanți ai receptorilor angiotensinei (ARB II) și
- inhibitori ai cotransportatorului sodiu-glucoză-2 (SGLT2) și

- pacienții prezintă o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) de 25 ml/min/1,73 m² sau mai mult.

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Terapia standard pentru boala cronică de rinichi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 include IECA și ARB II, inhibitorii SGLT2 fiind adăugați dacă este necesar. Finerenona ar putea reprezenta o terapie adăugată la IECA și ARB II, dacă aceste terapii nu sunt suficiente. Finerenona poate fi adăugată înainte, după, sau cu inhibitori ai SGLT2.

- Dovezile clinice sugerează că finerenona îmbunătățește funcția rinichilor și ajută la încetinirea agravării bolii în comparație cu placebo (ambele administrate adițional terapiei standard, cu și fără inhibitori SGLT2). Nu există

comparații directe ale finerenonei cu inhibitorii SGLT2 atunci când sunt utilizate ca terapii adiționale la terapia standard (fără inhibitori SGLT2).

- Estimările cost-eficacitate sunt incerte, dar sunt în intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. **Deoarece finerenona nu a fost comparată direct cu inhibitorii SGLT2 ca terapie adăugată la terapia standard (fără inhibitori SGLT2), nu poate fi recomandată în locul lor. Prin urmare, finerenona este recomandată ca terapie adăugată la terapia standard, atunci când terapia standard include inhibitori SGLT2.**

SMC

Conform avizului SMC nr. 2486/07.10.2022, Finerenona este acceptată pentru utilizare în cadrul NHS Scotland pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți.**

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, adăugarea finerenonei la inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantul receptorilor de angiotensină a redus riscul criteriului renal compozit primar care cuprinde insuficiența renală, o scădere susținută a ratei de filtrare glomerulară estimată $\geq 40\%$, sau deces din cauze renale, comparativ cu placebo.

IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A23-15/30.05.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al Finerenonei comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți**, sunt prezentate în tabelul nr. 5 de mai jos.

Tabel nr. 5. Finerenonă - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Adulți cu boală renală cronică (stadiile 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2</i>	<i>O terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii renale cronice și diabetului zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbiditățile comune (cum ar fi dislipoproteinemia, hipertensiunea arterială, anemie)</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit.</i>
<i>a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.</i>		

Concluziile Addendum-ului IQWIG A23-69/28.07.2023 la raportul de evaluare IQWIG A23-14, ca urmare a evaluării datelor prezentate în dosarul ce cuprinde rezultatele studiilor clinice FIGARO-DKD și FIDELIO-DKD, referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al Finerenonei comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru **tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 1 și 2 cu albuminurie) asociată cu diabetul de tip 2 la adulți**, sunt prezentate în tabelul nr. 6 de mai jos.

Tabel nr. 6. Finerenonă - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
<i>Adulți cu boală renală cronică (stadiile 1 și 2 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2</i>	<i>O terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii renale cronice și diabetului zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbiditățile comune (cum ar fi dislipoproteinemia, hipertensiunea arterială, anemie)</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit.</i>
<i>a. Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.</i>		

Decizia G-BA publicată la data de 12.09.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu FINERENONĂ în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 1 și 2 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2 la adulți, este astfel:

Terapia de comparație adecvată: o terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii cronice de rinichi și diabet zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbidități frecvente (cum ar fi dislipoproteinemie, hipertensiune arterială, anemie, insuficiență cardiacă).

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al Finerenonei comparativ cu ACT: ***un beneficiu adițional nu este dovedit.***

Decizia G-BA publicată la data de 04.10.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu FINERENONĂ în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru tratamentul bolii cronice de rinichi (stadiul 3 și 4 cu albuminurie) asociată cu diabet zaharat de tip 2 la adulți, este astfel:

Terapia de comparație adecvată: o terapie standard optimizată pentru tratamentul bolii cronice de rinichi și diabet zaharat de tip 2, ținând cont de boala (bolile) de bază și comorbidități frecvente (cum ar fi dislipoproteinemie, hipertensiune arterială, anemie, insuficiență cardiacă).

Amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al Finerenonei comparativ cu ACT: ***un beneficiu adițional nu este dovedit.***

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

SC BAYER SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI FINERENONĂ, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total, în **11** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Slovenia și Suedia.



Solicitantul SC BAYER SRL a depus la dosar autorizațiile a 2 studii clinice desfășurate pe teritoriul României și rapoartele finale ale acestora, pentru medicamentul KERENDIA 10 mg și 20 mg, respectiv:

1. Autorizația nr.237/03.11.2016 pentru desfășurarea studiului clinic **FIDELIO-DKD**, conform Protocolului nr. BAY94-8862/16244 (Nr. EudraCT: 2015-000990-11) intitulat:

„A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease”.

(Studiu de Fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe grupuri paralele, multicentric, cu evoluție determinată de numărul de evenimente, pentru investigarea eficacității și siguranței finerenone, ca terapie asociată la tratamentul standard, asupra progresiei bolii renale la subiecții cu diabet zaharat tip 2 și diagnostic clinic de boală renală diabetică).

Studiul s-a desfășurat în 18 centre de investigație din România și a inclus 59 de pacienți români (12).

2. Autorizația nr.236/03.11.2016 pentru desfășurarea studiului clinic **FIGARO-DKD**, conform Protocolului nr. BAY94-8862/17530 (Nr. EudraCT: 2015-000950-39) intitulat:

„A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase 3 study to investigate efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care”.

(Studiu de Fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe grupuri paralele, multicentric, cu evoluție determinată de numărul de evenimente, pentru investigarea eficacității și siguranței finerenone, asociat la tratamentul standard, în reducerea morbidității și mortalității cardiovasculare la subiecții cu diabet zaharat tip 2 și diagnostic clinic de boală renală diabetică).

Studiul s-a desfășurat în 18 centre de investigație din România și a inclus 111 pacienți români (13).

Rezultatele de eficacitate și siguranță ale celor 2 studii clinice au fost prezentate anterior.

4.COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

*„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin*



compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

Solicitantul a ales ca și comparator medicamentul cu **DCI DAPAGLIFLOZINUM și DC FORXIGA**, a cărui indicație autorizată prin procedură centralizată, conform RCP, pentru boala cronică de rinichi este următoarea: „Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi”.

Precizăm faptul că, la data prezentă, medicamentul cu DCI DAPAGLIFLOZINUM, pentru indicația boală cronică de rinichi nu este rambursat, respectiv DCI fiind inclus în Proiectul de Hotărâre a Guvernului privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, aflat în transparență pe site-ul Ministerului Sănătății (15), cu propunerea de includere în *Sublista C, SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G25 „Boală cronică de rinichi - faza predializă”*, prin introducerea unei noi poziții, poziția 15.

Prin urmare, DCI DAPAGLIFLOZINUM nu poate fi validat ca și comparator, conform definiției comparatorului prezentată anterior.

Totuși, vom prezenta în continuare, calculul costurilor terapiei față de acest comparator.

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici” ,

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru **1 an calendaristic.**

Tabel nr. 7: Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Costul anual al terapiei (lei)	Costuri față de comparator (%)	
						C1	C2
Finerenonă	Kerendia 10 mg	Cutie x 98 cpr film	1127,28	11,50	4197,50	+69,49	+82,83
Dapagliflozinum (C1)	Forxiga 10 mg	Cutie x 30 cpr film	203,55	6,785	2476,53	-	
Dapagliflozinum (C2)	Forxiga 10 mg	Cutie x 90 cpr film	566,51	6,29	2295,85	-	

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

Calculul costurilor terapiei relevă un impact bugetar pozitiv mai mare de 3% pentru KERENDIA față de comparatorul FORXIGA, per pacient, pentru 1 an calendaristic.

Reamintim faptul că FORXIGA nu poate fi validat ca și comparator, nefiind rambursat pentru boala cronică de rinichi, la data prezentului raport de evaluare.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	45*
4. Costurile terapiei	-
TOTAL	65

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZII

- Boala renală cronică asociată diabetului de tip 2 reprezintă o patologie cu evoluție naturală către complicații grave, cu un impact puternic asupra calității vieții pacientului și asupra sistemului de sănătate, în stadiul de dializă sau transplant, care poate fi fatală;
- KERENDIA reprezintă un tratament preventiv al complicațiilor renale;
- Există alternative terapeutice;
- KERENDIA este un tratament adăugat pentru boala cronică de rinichi (stadiile 1, 2, 3 și 4 cu albuminurie) asociată diabetului de tip 2, în completarea tratamentului standard optimizat cu un inhibitor ECA (IECA) sau antagonist al receptorilor angiotensinei 2 (ARB II). Beneficiul clinic al utilizării sale ca monoterapie nu a fost demonstrat;
- Tratamentul cu KERENDIA se inițiază după prescrierea unei doze zilnice maxime stabile tolerate cu un IECA sau un ARB II timp de cel puțin 4 săptămâni;
- Datorită numărului redus de pacienți incluși în studiile de fază III FIDELIO-DKD și FIGARO-DKD tratați cu inhibitori SGLT2 (5% și respectiv, 8,5%), beneficiul clinic al asocierii de finerenonă + tratament standard optimizat cu inhibitor ECA sau sartani + gliflozine nu a fost stabilit, inițierea terapiei triple în boala cronică de rinichi nu este recomandată;
- Având în vedere răspunsul parțial oferit de KERENDIA la nevoia medicală identificată, ținând cont de:
 - lipsa unui impact demonstrat asupra morbidității și mortalității
 - absența datelor concludente cu privire la un posibil impact asupra calității vieții
 - profilul de siguranță marcat de un risc de hiperkaliemie, care poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a medicamentelor susceptibile de a crește nivelul de potasiu seric, de exemplu un IECA sau un ARB II, ceea ce duce la o monitorizare mai frecventă a potasiului seric la anumiți pacienți, în special pacienții cu insuficiență renală, KERENDIA nu este probabil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.

Populația țintă estimată de către solicitant pentru tratamentul bolii cronice de rinichi (cu albuminurie) asociată diabetului zaharat de tip 2 este de 867.528 pacienți.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Finerenonă și DC Kerendia 10 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți*” întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI FINERENONĂ și DC Kerendia 10 mg comprimate filmate, pentru indicația „Kerendia este indicat pentru tratamentul bolii renale cronice (cu albuminurie) asociate cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți”.

Referințe bibliografice:

1. RCP KERENDIA (Kerendia, INN-finerenone (europa.eu))
2. EPAR KERENDIA ([Kerendia-5200-II-01-G, INN-finerenone \(europa.eu\)](#))
3. AVIZ HAS 19.10.2022 (KERENDIA 10 mg et 20 mg, (has-sante.fr))
4. AVIZ HAS 20.09.2023 (KERENDIA 10 mg et 20 mg, (has-sante.fr))
5. NICE GUIDANCE (Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes (nice.org.uk))
6. SMC ADVICE (finerenone-kerendia-final-oct-2022docxfor-website.pdf (scottishmedicines.org.uk))
7. RAPORT IQWIG (A23-69 - Finerenon - Addendum zum Projekt A23-14 - Version 1.0 (iqwig.de))
8. RAPORT IQWIG (A23-15 - Finerenon - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de))
9. DECIZIE G-BA 12.09.2023 (Beschluss - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (q-ba.de))
10. DECIZIE G-BA 04.10.2023 (Beschluss (q-ba.de))
11. Chronic Kidney Disease - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)
12. EudraCT Number 2015-000990-11 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register
13. EudraCT Number 2020-003865-20 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register
14. RCP FORXIGA (Forxiga, INN-dapagliflozin (europa.eu))
15. <https://www.ms.ro/ro/transparenta-decizionala/acte-normative-in-transparenta/proiectul-de-hot%C4%83r%C3%A2re-a-guvernului-privind-modificarea-%C8%99i-completarea-anexei-la-hot%C4%83r%C3%A2re-a-guvernului-nr-7202008/>

Raport finalizat în data de: 12.12.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu